

Shedding light on oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1

Citation for published version (APA):

Pilz, W. (2018). *Shedding light on oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.
<https://doi.org/10.26481/dis.20180329wp>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180329wp](https://doi.org/10.26481/dis.20180329wp)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

De algemene doelstelling van dit proefschrift is om de aanwezigheid van orofaryngeale dysfagie (OD) bij myotone dystrofie type 1 (DM1) patiënten kwantitatief te beschrijven en te evalueren. Hiervoor werden verschillende meetinstrumenten gebruikt, met de nadruk op endoscopische slikvideo (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing - FEES) vanwege de klinische relevantie van FEES bij de diagnose stelling en behandeling van OD. In dit kader hebben we de intra- en interbeoordelaarsovereenstemming van FEES metingen onderzocht. Daarnaast hebben we onderzocht wat de invloed was van gestandaardiseerde onderzoeksvoorwaarden tijdens de sliktrials en van patiëntkarakteristieken op de variabiliteit van FEES uitkomsten. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen samengevat en conclusies beschreven die behulpzaam kunnen zijn voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie over de onderwerpen die in dit proefschrift aan bod komen. Een overzicht van de onderliggende genetische mechanismen van DM1 en de klinische kenmerken van deze ziekte worden beschreven. In dit hoofdstuk worden eveneens het concept OD en de instrumenten om de slikfunctie te meten beschreven.

Evaluatie van orofaryngeale dysfagie in DM1

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de slikfunctie van patiënten met DM1 op basis van een systematisch literatuuronderzoek. De zoekactie werd uitgevoerd in drie elektronische bibliografische databases: PubMed, Embase en The Cochrane Library. In totaal voldeden 16 studies aan de inclusiecriteria. De externe en interne validiteit van de geïnccludeerde artikelen werd geëvalueerd middels een kritisch beoordelingsinstrument bestaande uit 10 items om richting te geven aan de interpretatie van de studie bevindingen en de sterkte van de wetenschappelijke bewijslast. Geen enkele studie voldeed aan alle criteria voor methodologische kwaliteitstoetsing. Weinig studies rapporteerden de mate van ernst van de ziekte (DM1) in de studiepopulatie, waardoor het generaliseren van de studie resultaten niet mogelijk was.

Hoewel de heterogeniteit van de studie ontwerpen en verschillende uitkomstmaten, die gebruikt werden om de slikfunctie in de verschillende studies te bepalen, het vormen van een algemene conclusie belemmerden, werden toch enkele trends gezien. OD was een veel voorkomend symptoom in DM1, hoewel OD niet vaak gemeld werd door patiënten wanneer er niet specifiek naar gevraagd werd. De bevindingen van het slikonderzoek per geïnccludeerde studie waren afhankelijk van het specifieke meetinstrument en de uitkomstmaten die gebruikt werden in het onderzoek. Over het algemeen waren de meest voorkomende bevindingen faryngeale stase, verminderde amplitude van de faryngeale contractie en een verminderde rustdruk in de bovenste

slokdarmsfincter (UES). Vervolg wetenschappelijk onderzoek naar de pathofysiologische aspecten van OD in DM1 is noodzakelijk, met name high-quality methodologische studies met patiënten die zich bevinden in verschillende ziekte stadia van DM1.

Pathofysiologie van de slikfunctie bij DM1

Hoofdstuk 3 beschrijft een prospectieve studie die opgezet is om de slikfunctie van DM1 patiënten te onderzoeken in vergelijking met gezonde controle personen. Het effect van bolusconsistentie en de ernst van de ziekte op de slikfunctie werd geanalyseerd. Vijfenvoertig patiënten en tien gezonde controle personen ondergingen een gestandaardiseerd FEES protocol waarbij gebruik werd gemaakt van drie bolusconsistenties: dun vloeibaar, dik vloeibaar en een hapklare mini cracker. De klinische ernst van de ziekte werd beoordeeld door een neuroloog aan de hand van de Muscular Impairment Rating Scale (MIRS). De resultaten toonden aan dat de slikfunctie significant veranderd was bij DM1 patiënten. Het toegenomen aantal slikacties per bolus en faryngeale stase werden geïdentificeerd als belangrijke kenmerken van OD in deze populatie. De ernst van de gemeten slikdisfunctie was onder andere afhankelijk van bolusconsistentie. Bijvoorbeeld het onvermogen om bolus vanuit de vallecula te verwijderen was meer prominent zichtbaar tijdens het slikken van dik vloeibare consistentie en het aantal slikacties per bolus was hoger bij het doorslikken van een cracker. Bij het vergelijken van patiënten in een vroeg ziekte stadium (MIRS 2 en 3) met gezonde controle personen werden significante verschillen in slikfunctie gezien, wat suggereert dat de slikfunctie mogelijk niet altijd behouden blijft in het beginstadium van de ziekte. Bovendien nam de kans op een meer pathologische slikuitkomst significant toe bij toename van de ziekte ernst. Deze resultaten benadrukken het belang van het uitvoeren van een gedetailleerd slikonderzoek bij alle DM1 patiënten onafhankelijk van de ernst van de ziekte.

Slik-gerelateerde kwaliteit van leven bij DM1

De cross-sectionele observationele studie weergegeven in **hoofdstuk 4** beschrijft de slik-gerelateerde kwaliteit van leven van DM1 patiënten en evalueert de correlatie tussen de patiënt-gerapporteerde invloed van OD op de kwaliteit van leven (QoL), uitkomstmaten van videofluoroscopische slikevaluatie (VFS) en de ernst van de ziekte. De SWAL-QOL, een vragenlijst ontworpen om de invloed van slikproblemen op de gezondheid-gerelateerde QoL te evalueren, werd ingevuld door 75 DM1 patiënten en 25 gezonde controle personen. Vergelijking van de twee groepen toonde aan dat de mediane SWAL-QOL scores significant lager waren voor de DM1 groep dan de scores van de gezonde controle groep. De aspecten aangaande slik-gerelateerde QoL die beïnvloed worden door OD worden weergegeven en besproken in deze studie. Spearman's correlatiecoëfficiënt analyse behaalde na correctie voor multiple testing niet het significantieniveau om een correlatie tussen de mate van spierdisfunctie en de

SWAL-QOL score te vinden, d.w.z. scores van de slik-gerelateerde QoL namen niet af met de ernst van de ziekte. De slikfunctie werd geëvalueerd middels VFS in een subgroep bestaande uit 28 patiënten. De resultaten van de VFS toonden een significant verslechterde slikfunctie in DM1 patiënten. Ondanks deze bevinding bleek de correlatie tussen VFS uitkomsten en SWAL-QOL scores niet eenduidig te zijn na correctie voor multiple testing. De gegevens suggereren dat de SWAL-QOL nuttige informatie verschaft over de manier waarop DM1 patiënten een verminderde slikfunctie ervaren, maar dat de SWAL-QOL niet kan worden gebruikt als enige indicator om de ernst van OD te bepalen.

FEES uitkomstmaten

FEES biedt de mogelijkheid tot een uitgebreid onderzoek van het slikmechanisme met name van de faryngeale slikfase. De voornaamste voordelen van deze procedure zijn dat het FEES onderzoek goed verdragen wordt en gemakkelijk uit te voeren is. Er bestaat echter geen consensus over de schalen van uitkomstmaten aan de hand waarvan de resultaten van het onderzoek geïnterpreteerd worden en er zijn weinig studies omtrent de standaardisatie van de meetcriteria. Wat betreft het belang van FEES interpretatie ten aanzien van klinische en therapeutische beslissingen, zou een beter begrip van de aspecten die het proces van het scoren van FEES onderzoeken beïnvloeden, ons kunnen leiden naar een accuratere en meer betrouwbare meettechniek. De volgende hoofdstukken beschrijven studies die zich richten op twee aspecten van FEES uitkomstdata: beoordelaarsovereenstemming van de uitkomst metingen en de analyse van de variabiliteit van FEES resultaten.

Hoofdstuk 5 beschrijft het onderzoek naar het effect dat OD etiologie, verschillende beoordelaars en bolusconsistentie zouden kunnen hebben op de mate van beoordelaarsovereenstemming voor metingen in FEES video's en meer specifiek op de mate van overeenstemming bereikt tijdens onafhankelijke individuele scoring vergeleken met scoring door een consensus panel. Zestig patiënten werden geïnccludeerd in de studie en onderverdeeld in groepen. Een groep leed aan OD ten gevolge van hoofd-hals kanker (N=30). De andere groep had OD als gevolg van een neurologische ziekte (N=30). Alle patiënten ondergingen een gestandaardiseerd FEES onderzoek en de slikacties werden in gerandomiseerde volgorde geanalyseerd door twee geblindeerde beoordelaars. Het beoordelingsproces werd verdeeld in twee aparte taken: onafhankelijke individuele beoordeling versus beoordeling middels consensus door een panel. De mate van beoordelaarsovereenstemming per taak werd berekend met behulp van lineair gewogen kappa coëfficiënt. De invloed van voorspellende factoren (OD etiologie, bolusconsistentie en beoordelaarscore) op de mate van overeenstemming werd geanalyseerd middels een Bayesiaans multilevel model. De data analyse toonde geen effect van OD etiologie (neurologische of hoofd-hals oncologische origine) op de mate van overeenstemming wat suggereert dat

veranderingen in de slikanatomie en fysiologie bij de hoofd-hals oncologische groep geen invloed hadden op de toegekende scores. Over het algemeen was de mate van beoordelaarsovereenstemming substantieel voor alle FEES variabelen ($\kappa > 0.61$). Bolusconsistentie vertoonde een significant effect op de mate van overeenstemming; de mate van interbeoordelaarsovereenstemming was lager voor dun vloeibare bolus vergeleken met andere bolusconsistenties. Bovendien verschilden de scores toegekend door het consensus panel iets van de scores tijdens de individuele taak voor exact dezelfde FEES metingen. Deze bevinding weerspiegelt de individuele interpretatie van het ordinale FEES scoringssysteem door de beoordelaar en dit kan mogelijk verklaard worden door de onnauwkeurige omschrijving van de exacte omvang van ieder ordinaal niveau van de beoordelingsschaal. De iets hogere score op de intrapanel beoordelaarsovereenstemming zoals getoond in deze studie suggereert dat deze panel methode om FEES onderzoeken te beoordelen de overeenstemming zou kunnen verbeteren. De mate van overeenstemming tussen onafhankelijke beoordelaars en tussen twee aparte consensus panels dient verder onderzocht te worden.

Hoofdstuk 6 bevat een verkennend onderzoek waarin een statistische techniek genaamd group-based trajectory model (GBTM) werd toegepast om het verloop van trajecten oftewel de ontwikkeling van FEES uitkomsten tijdens slik-gerelateerde uitdagingen of taken aan te tonen en te beschrijven. De zogenaamde trajecten werden beschreven in termen van samenstelling (grootte van het cluster, etiologie van OD in dat cluster), ernst van de slikdisfunctie en de manier waarop de slikdisfunctie veranderde gedurende een aantal sliktrials. Het voornaamste doel van de studie was het identificeren van subgroepen van patiënten die gekenmerkt werden door kwalitatief te onderscheiden FEES uitkomsten. Patiënten die geïncludeerd werden in de studie behoorden tot een van de drie groepen die gecreëerd waren op basis van OD etiologie. In de eerste groep was OD het gevolg van hoofd-hals kanker en mogelijke gevolgen van oncologische behandeling op de slikfunctie (N=73) ; in de tweede groep was OD het gevolg van de ziekte van Parkinson (N=89) en in de laatste groep was OD het gevolg van DM1 (N=43). Drie bolusconsistenties werden toegediend gedurende zeven sliktrials: dun vloeibaar, dik vloeibaar en een hapklare mini cracker. Voor de meeste FEES variabelen waren de trajecten kwalitatief onderscheidend in ernst en aard van de OD. Ernstig aangedane categorieën van ordinale FEES variabelen waren stabiel gedurende de verschillende sliktrials met verschillende bolusconsistenties terwijl intermediaire trajecten gevoeliger waren voor veranderingen in bolusconsistentie. Deze preliminaire data suggereren dat GBTM in staat was om kwalitatief onderscheidende patronen in de FEES uitkomsten te herkennen waarbij regelmatige of onregelmatige patronen of fenotypes van slikgedrag die gelinkt kunnen worden aan verschillende etiologieën van OD onthuld werden.